Aus der Königlichen Medizinischen Klinik in Breslau.
Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. O. Minkowski.

Experimentelle Beiträge zur Pathogenese des Icterus

mit spezieller Berücksichtigung der Gallenkapillaren.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicinischen Fakultät
der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Dr. phil. Stefan Sterling

aus

Warschau.

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1911.

Aus der Königlichen Medizinischen Klinik in Breslau.
Direktor: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. O. Minkowski.

Experimentelle Beiträge zur Pathogenese des Icterus

mit spezieller Berücksichtigung der Gallenkapillaren.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicinischen Fakultät
der Kgl. Universität Breslau

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin und Chirurgie

vorgelegt von

Dr. phil. **Stefan Sterling**

aus

Warschau.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.
Referent: Professor Dr. Minkowski.

Inhaltsübersicht.

Seite

Einleitung-Technisches 5

Mechanischer Icterus 8

Toxischer Icterus:

I) der durch Haemolytica hervorgerufene Icterus 13

II) Icterus bei Phosphorvergiftung 17

Schlußwort 20

Literatur 23

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543112_0066

Einleitung — Technisches.

Für diejenigen Fälle des Icterus, die einfach auf mechanischem Wege durch Gallenstauung nicht ohne weiteres erklärbar waren, hat man besondere Funktionsstörungen der Leberzellen verantwortlich gemacht. In allgemeiner Form hat zuerst[1]) Minkowski (27a) diesem Gedanken Ausdruck gegeben: „Die besondere Eigenschaft der Leberzellen," sagt er, „vermöge deren sie es vermag, gewisse Stoffe nach den Gallenwegen, andere nach den Blutgefäßen oder Lymphwegen zu leiten, also den Gallenfarbstoff und die Gallensäuren nach den Gallenwegen, Zucker und Harnstoff nach dem Blute hin auszuscheiden, ist offenbar an die normale Ernährung und normale Funktion der Zelle selbst gebunden. Störungen dieser Funktion können auch ohne mechanische Behinderung des Gallenabflusses einen Übertritt von Gallenbestandteilen in das Blut zur Folge haben." Die hier in Betracht kommende Störung bezeichnete Minkowski als „Parapedesis der Galle". Einem ähnlichen Gedankengange folgte Liebermeister (23), indem er annahm, daß bei Fällen, wo anatomische Läsionen der Leberzellen direkt nachweisbar sind, die Leberzellen nicht mehr imstande seien, die Galle vollständig zurück-

1) Um die unnötige Wiederholung der Literaturangaben, deren Kenntnis vorausgesetzt werden muß, zu vermeiden, wurde der historische Ueberblick und die Entwickelung der Lehre weggelassen (Näheres darüber s. Eppinger (9c), Abramow und Samoilowicz (2), auch Stadelmann usw.); hier werden nur die neueren Arbeiten berücksichtigt, die in direktem Zusammenhange mit den vorliegenden Untersuchungen stehen.

zuhalten („akathektischer Icterus"), auch Pick (31—32) hat eine ähnliche Theorie vertreten, indem er die Entstehung des Icterus (bei der Toluylendiaminvergiftung) in einer besonderen Sekretionsanomalie, sog. „Paracholie", der Leberzellen, die zu einer falschen Strömungsrichtung der Sekrete führe, erblickte.

In neuerer Zeit hat Eppinger, dem es gelang mit Hilfe einer besonderen Färbungsmethode den Verlauf der Gallenkapillaren zu studieren, unter Verwerfung der Lehre von der Parapedesis alle Fälle von Icterus als mechanisch bedingt nachzuweisen versucht. Er [wie auch seine Nachfolger, die sich derselben Färbungsmethode bedient haben Jagić (17), Abramow und Samoilowicz (2), Abramow (1)] kommt zu folgenden Resultaten:

„Besteht ein deutlich nachweisbares Hindernis des Gallenabflusses im Ductus choledochus, so wird nicht nur eine Erweiterung der großen Gallenwege nachgewiesen werden können, sondern die Erscheinungen der Überdehnung setzen sich selbst in die feinsten Gallenkapillaren fort. Nach dem die Gallensekretion von seiten der Leberzellen weiter besteht, steigt der Druck immer mehr und mehr und es muß sich daher die überstaute Galle neue Wege suchen, die sich auch nach Riß der intercellulären Gallenkapillaren in die Lymphspalten hinein herstellen. Beim Icterus infolge von Phosphorvergiftung läßt sich eine Gallenveränderung in den Gallenkapillaren in Form der Gallenthromben nachweisen. Außerdem finden sich hinter den Gallenthromben die histologischen Erscheinungen der Gallenstauung nebst Riß der Gallenkapillaren. Indem ich in den Thromben die mutmaßliche Ursache für die Gallenstauung erblicke, möchte ich diese Form der Gelbsucht, soweit man das histologisch beurteilen kann als eine Species des mechanischen Icterus bezeichnen".

Auch in einem Falle von Icterus catarrh., welcher zur Obduktion kam [Eppinger (9d)] konnte er beobachten, daß sich um die Ausmündungsstelle des Duct. choled. bis an das Lumen desselben heran ein entzündlich verändertes, lymphatisches Gewebe gelagert hat, wobei „die Möglichkeit durchaus nicht von der Hand zu weisen ist, daß diese Entzündung am Ende des Ausführungsganges als Passagehindernis für die Galle aufzufassen und damit die Entstehung des Icterus dieses Falles in Zusammenhang zu bringen ist". Aus dem Zitierten geht klar das Streben Eppingers hervor auf diesem Gebiet alles auf mechanischem Wege zu erklären, wobei die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf den Schlußeffekt, viel weniger dagegen auf die Ätiologie und auf die parenchymatösen Veränderungen der Leber gerichtet ist. Angenommen sogar, daß das definitive Gallenkapillarenverhalten, welches zum Icterus führt, bei allen Arten von Gelbsucht ungefähr gleich wäre (was aber, wie es sich zeigen wird, nicht der Fall ist), sind doch die Ursachen so verschieden, daß es von vorn-

herein fraglich erscheint, ob die Gallenkapillarenveränderungen immer als das wichtigste Moment in der Entstehung des Icterus angesehen werden können. Natürlich müssen auch die Gallenkapillaren als eine Komponente des Leberparenchyms in beständiger Korrelation mit demselben bleiben; aber wenn sie sich auch verändern, so können manchmal diese Veränderungen untergeordneter Natur sein, während das wesentliche die in den Leberzellen selbst stattfindenden Prozesse sind.

Auf Grund dieser Erwägungen erschien es aussichtsvoll noch einmal das Verhalten der Gallenkapillaren, besonders in den ersten Anfängen des Icterus zu untersuchen und nachzusehen, ob auch dann schon die von Eppinger beschriebenen Stauungen mit Erweiterungen und Rupturen der Wand sichtbar wären. Insbesondere forderte zu einer derartigen Untersuchung die Angabe Eppingers auf, daß er bei Vergiftungen mit Toluylendiamin und Phosphor in den Gallenkapillaren Gallenthromben gefunden habe, die die Lumina der Kapillaren verlegten und dadurch zur Stauung und zu den Erweiterungen der Gallenkapillaren führten, wie er sie zuerst beim mechanischen Icterus gefunden hatte. Die Möglichkeit der Entstehung solcher Gallenthromben weist doch nur darauf hin, „daß bereits abnorme Sekretionsvorgänge an den Leberzellen stattgefunden hätten“ [Minkowski (28e)].

Um dieses Verhalten der Gallenkapillaren zu verfolgen, entschloß ich mich noch einmal die Frage experimentell zu untersuchen und zwar an der Leber von Hunden, da Hunde noch am meisten von allen unseren Versuchstieren in ihrer Ernährungsweise an die menschlichen Verhältnisse erinnern. Um ein vergleichbares Material zu erhalten, bediente ich mich der Eppingerschen Färbungsmethode (wobei ich noch manchmal die Schnitte mit van Gieson nachgefärbt habe: dadurch erreicht man die in gewissen Fällen so nötige Differenzierung der Gallenkapillaren und Blutkapillaren). Die Methode ist im allgemeinen nicht schwer und kann nach geringer Übung sehr gute Dienste leisten, besonders wo es sich um feine histologische Verhältnisse handelt. Dagegen eignet sich für das Studium des Verlaufes und der Anordnung des ganzen Netzes der Gallenkapillaren die Golgische Methode besser. Selbstverständlich wurden parallel auch die Haematoxylinfärbung mit van Gieson oder Eosin wie auch die erwähnte Golgische Versilberungsmethode benutzt; wo es nötig war, fand auch die Gefrierschnittmethode (gewöhnlich mit Sudan III und Haematoxylinfärbung) Anwendung.

Der mechanische Icterus wurde durch Unterbindung des Ductus

choledochus erzeugt und zwar wurden die Hunde in verschiedenen Zwischenräumen nach der Operation getötet (nach 4, nach 14 und 28 Tagen). Der toxische Icterus wurde durch Injektionen von verschiedenen Dosen von Toluylendiamin (Tötung der Hunde nach 2 und 9 Tagen) und durch Phosphorvergiftung (Töt. d. Hunde nach 12 Tagen) hervorgerufen. Auf diese Weise erhielt ich Bilder des allerersten Stadiums und des vorgeschrittenen Stadiums, in welch letzterem ich die Befunde Eppingers zu erwarten hatte.

Mechanischer Icterus.

Zum Studium der Veränderungen beim mechanischen Icterus wurde an den Hunden die Unterbindung des Ductus choledochus vorgenommen. Der erste Hund wurde 4 Tage, der zweite 14 Tage und der dritte 28 Tage nach der Operation getötet. Bei dem ersten Hunde bestand noch kein allgemeiner Icterus, es war nur die Leber stark icterisch. —

Es folgen hier die wichtigsten Angaben aus den Sektionsprotokollen:

I. Hund. 1. XII. 09. Operation: Unterbindung des Ductus choledochus. 4. XII. Der Hund zeigt noch keine ikterische Verfärbung. Die Skleren sind ganz frei. Das Tier wurde heute getötet. Bei der Operation war der Duct. choled. durch die Stauung maximal erweitert. Die Gallenblase stark gefüllt, aber nicht übermäßig gespannt. Die Leber sichtbar icterisch. Im übrigen leichte Spuren von Gallenfarbstoff.

II. Hund. 6. XII. 09. Operation: Unterbindung des Ductus choledochus. 7.—11. XII. Noch nichts vom Icterus zu sehen, Urin frei. 12. XII. Ganz leichte Andeutung von Icterus an den Skleren, besonders am rechten Auge; im Urin Spuren von Gallenfarbstoff. 21. XII. Der Hund wurde getötet. An den Skleren deutlich ikterisch, an der Haut des Unterleibes, am Fette und an der Fascie der Bauchhöhle gelbe Färbung. Bei Öffnung der Bauchhöhle zeigte sich die Leber als ikterisch, besonders in zentralen Partien, dagegen sind die Randpartien mehr normal. Die Gallenblase stark erweitert und gefüllt, sehr gespannt. Der Ductus choledochus ist sehr (etwa 2 Finger) dick, prall, steht mit dem Duodenum in keiner offenen Kommunikation. Nach kleinem Einschnitt fließt aus ihm dicke, dunkelgrüne (fast schwarze) Flüssigkeit aus. Mesenterium wie die Därme sind sehr blaß.

Der Hund fraß in letzterer Zeit alles in viel geringerer Menge.

III. Hund. 8. XII. 09. Operation: Unterbindung des Duct. choled. 9.—15. XII. Noch nichts von Icterus zu sehen. 16.—19. XII. Leichtere Spuren von Icterus, — an dem rechten Auge stärker angedeutet. 28. XII. Stark icterisch, auch an der Haut, an den Füßen. 5. I. 1910. Der Hund ist sehr abgemagert. Frißt sehr wenig. Getötet. Obduktion: Haut, Fettpolster, Fascien stark ikterisch, auch die Därme zeigen deutlich gelbe Ver-

färbung. Bei Öffnung der Bauchhöhle war die Leber ganz schwarz, nach dem Herausnehmen und Abspülen im Wasser ist sie schmutzig grün mit schwärzlicher Nuance und diese Färbung geht bis an die Ränder. Duct. choled. steht in keiner Verbindung mit dem Dünndarm und ist sehr erweitert.

Die Lungen und das Herz sind gelblich verfärbt. Im Urin Gallenfarbstoffe reich vorhanden, sodaß bei spontaner Harnentleerung des Hundes die mit weißen Haaren bedeckte Haut zitronengelb gefärbt wurde.

In diesen drei Stadien verfolgte ich die Veränderungen der Leber, die durch den mechanischen Icterus erzeugt wurden.

Das initiale Stadium — gerade beim ersten Beginne des Icterus, der sich erst in der gelben Färbung der Leber äußerte —, zeigt auf den ersten Blick noch wenige und geringe Veränderungen.

Das Leberparenchym besitzt noch ganz normale Anordnung der Leberzellbalken, doch sieht man schon an einzelnen Stellen, daß die für die Leberzellen so charakteristische blasse Tinktion der großen, runden, mit dunklerem Nucleolus versehenen Kerne einer dunkleren Färbung Platz gemacht hat. Hie und da nämlich sieht man in den Leberzellen Kerne, zwar von derselben Größe wie die normalen, die sich aber ganz dunkel färben. Die Blutkapillaren sind sehr eng und zusammengefallen, sodaß auch die perivaskulären Lymphräume schwer zu sehen sind; doch sieht man mit starker Vergrößerung, daß sie sich von den Blutkapillaren differenzieren, besonders an den Stellen der Präparate, wo man schon gewisse Veränderungen der Gallenkapillaren beobachten kann. Im allgemeinen sind diese letzteren ziemlich normal geblieben; aber an manchen Stellen zeigen sie schon mehr oder weniger deutlich Erweiterung, wobei auch die Lymphräume um die Leberzellbalken sichtbar werden. Während normal die Gallenkanälchen als feine, dunkle Linien verlaufen, färben sie sich hier dunkel-grünlich und lassen sich von dem Leberparenchym gut differenzieren. An den wenigen Stellen, wo die Gallenkapillaren eine geringe Erweiterung erfahren haben, scheinen auch die Leberzellbalken etwas schmäler zu sein; die anliegenden Blutkapillaren sind etwas erweitert und blutreicher. Die bereits in diesem Stadium vorhandene Erweiterung der Gallenkapillaren ist nicht in allen Teilen der Acini zu finden. Sie betrifft, wie es scheint, wesentlich die trabekulären Kapillaren, während ihre intercellulären Verzweigungen die Erweiterung in diesem Stadium immer vermissen ließen. An keiner Stelle habe ich irgendwo Einrisse in den erweiterten Kapillaren gefunden; die Gallenkapillaren erweisen sich in den erweiterten Abschnitten scharf begrenzt.

Im zweiten Stadium ist der Prozeß, der im oben beschriebenen Stadium erst angedeutet wurde, deutlich vorgeschritten.

Das Leberparenchym verläuft in viel dünneren, schmäleren, atrophischen Balken; dagegen sind die Blutkapillaren sehr erweitert, oft mit Blutcoagula gefüllt, sodaß das Parenchym wie zusammengepreßt zwischen ihnen erscheint; diese Verhältnisse findet man am deutlichsten in der Nähe von Portalgefäßen und gröberen Gallengängen; man sieht auch eine Zunahme des Bindegewebes, die als Beginn einer Cirrhose aufzufassen ist.

Die Kerne färben sich in der Mehrzahl intensiv dunkel, daneben findet man aber auch normale helle Kerne, doch öfters sieht man auch in ihnen den Zerfall des zentralen Körpers in 2—3 und mehrere kleine Körnchen. In ganz vereinzelten Stellen befinden sich Detritusmassen, welche vielleicht vom Zerfalle einiger Zellen herrühren. Das findet man am häufigsten in der Nähe von Bezirken, wo auch die Gallenkapillaren ungemein stark verändert sind, gewöhnlich nicht weit von Gallengängen, meist nahe der intracinösen Bindegewebe. Die Gallenkapillaren sind hier außerordentlich dilatiert, mit gestauter Galle gefüllt, sodaß man hier wohl von Thromben im Sinne von Eppinger sprechen könnte, besonders an den Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge. An Stellen hochgradigster Stauung ist von einer Wandung der Gallenkapillaren, die man im Beginne der Erweiterung sehr gut verfolgen kann, nichts mehr zu sehen und man hat den Eindruck, daß die gestauten Gallenthromben frei im Gewebe liegen. Doch dafür, daß die Gallenkapillaren sich in die deutlich sichtbaren perivaskulären Lymphräume öffnen, finde ich an meinen Präparaten keinen Anhalt. Man sieht ferner in den lymphatischen Räumen öfters feine Ablagerungen, die man auch in manchen Leberzellen massenhaft findet, sodaß die letzteren wie imprägniert mit ihnen erscheinen; diese Ablagerungen färben sich ebenso wie der Inhalt der Gallenkanälchen.

Im dritten Stadium finden wir die pathologischen Prozesse in starker Ausbildung.

Schon bei schwacher Vergrößerung sieht man ein ganz charakteristisches Bild: in der Mitte fast jedes Acinus ringsherum um die Vena centralis sieht man den Leberzellbalken entsprechend verlaufende, erweiterte Gallenkapillaren, in welchen die Galle geronnen ist und mit der Eppingerschen Methode sich tief grün bis schwarz färbt. Diese strahlenförmigen Figuren geben dem Leberparenchym ein charakteristisches Aussehen; daneben bemerkt man auch schon bei derselben Vergrößerung Nekrosen, stellenweise Degenerationen und neugebildetes Bindegewebe, welches manchmal interacinös, manchmal aber auch intraacinös in starkem Maße auftritt. Bei starker Vergrößerung sieht man die Leberzellenbalken außerordentlich schmal, während die Blutkapillaren zu weiten Röhrchen mit verdickten Wandungen geworden sind, sodaß man nicht selten vereinzelte Leberzellen von dicken Bindegewebszügen umwachsen sieht, wobei man die perivaskulären Räume noch deutlicher als im zweiten Stadium zu Gesicht bekommt. Diese Bindegewebswucherung kann manchmal so ausgedehnt sein, daß das Leberparenchym bis auf Reste verschwunden ist, kurzum ein typisches Bild der Cirrhose, die man an manchen Stellen auf ziemlich großen Strecken sehr gut beobachten kann. Um die Vena centralis geht der Prozeß der Degeneration der Zellen Hand in Hand mit der Erweiterung der Gallenkapillaren, die jetzt auf viel längeren Strecken zu beobachten ist, als im zweiten Stadium. Die Leberzellen sind voll gepfropft mit größeren und kleineren Schollen von Gallenfarbstoff. Oft kommt es in verschiedenen Stellen des Leberparenchyms zur Detritusbildung im größeren Umfange durch die zugrunde gehenden Zellen ev. Zellenbalken. Doch nicht in allen Stellen des Leberparenchyms sieht man diese Degenerationsprozesse, es sind auch Bezirke, wo man nur bei ge-

nauerer Betrachtung die pathologischen Veränderungen der Gallenkapillaren studieren kann. Die Gallenkapillaren sind auch hier erweitert.

Diese kurze Darstellung histologischen Befundes, wie er sich beim Entstehen eines mechanischen Icterus entwickelt, möge hier genügen, da der Prozeß schon mehrfach (Steinhaus, Gerhardt, Popoff, Abramow u. a.) eingehend beschrieben wurde. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß ich die Zerreißungen der Gallenkapillaren mit direktem Austritt von Galle in die perivaskulären Lymphräume erst in späteren Stadien gesehen habe, an Stellen, wo von den sonst so deutlich differenzierten Säumen der Gallenkapillaren, den „Wandungen" Eppingers, nichts mehr zu sehen war. In dem frühesten Stadium des mechanischen Icterus habe ich wohl Erweiterungen der trabekulären Gallenkapillaren beobachtet, doch keine nennenswerten Erweiterungen der intercellulären und niemals konnte ich Wanddefekte nachweisen.

Ich möchte besonders hinweisen auf die sehr großen Veränderungen des Leberparenchyms, die Eppinger im ganzen wenig berücksichtigt hat. Die Veränderungen der Leberzellen finden sich bereits im allerersten Stadium, in dem die Erweiterung der Gallenkapillaren erst begonnen hat. Eppinger glaubt ferner „bei seinen Fällen von langwährendem mechanischen Icterus nicht von einer Cirrhose, sondern bloß von einer ikterischen Atrophie sprechen zu sollen"; auch sollen bei Hunden und Katzen nach Unterbindung des Duct. choled. vorwiegend Erweiterungen der Gallengänge und der Gallenblase stattfinden, dagegen die Leberzellen selbst weniger gefährdet sein, da nur geringe Nekrosen vorgefunden werden (im Gegensatze zu Kaninchen und Meerschweinchen, wo es zu ausgedehnten Nekrosen des Parenchyms kommen soll). In dem von mir beobachteten Falle (III. Stadium) ist es aber zu sehr bedeutenden Nekrosen gekommen; auch kann ich den Prozeß der Bindegewebswucherung, welcher — wie oben angeführt wurde — schon im zweiten Stadium beginnt, nicht anders denn als Cirrhose deuten, und zwar teilweise als solche, wo diese Bindegewebszunahme von intraacinösen Blutkapillaren ausgeht (Hanotsche Form), teilweise als solche, wo diese Zunahme vom interacinösen Bindegewebe aus stattfindet, sodaß wir bei Folgen des mechanischen Icterus mit einer gemischten Form der Lebercirrhose zu tun haben.

Die Richtigkeit dieser Beschreibung wird durch eine ganze Reihe von Autoren (Bielousow, Steinhaus (40), Pick (31), Szubinski (40), Jagić (17), Tischner (41), Abramow und Samoilowicz (2) bestätigt.

Es scheinen also überall bei experimentellem mechanischen Icterus ausgedehnte Nekrosen und die dabei entstehende Bindegewebsneubildung in sehr ausgedehntem Maße stattzufinden und sich nebeneinander abzuspielen.

Über die für uns so wichtige Frage der Gallenkapillarwandungen herrschen verschiedene Ansichten. Ein so ausgezeichneter Kenner wie Browicz (6a—k) sieht in den intercellulären Gallenkapillaren selbständige Wandungen und hat sie auch in einer seiner Arbeiten abgebildet. Jagiĉ nimmt an, daß die Wand der Gallenkapillaren nichts anderes ist, als ein cuticulärer Saum des Leberzellenplasmas. Eppinger (9) betont das Vorhandensein der selbständigen Wandungen; Abramow und Samoilowicz kamen auf Grund von Untersuchungen normaler und ikterischer Leberpräparate zu der Schlußfolgerung, „daß die Gallenkapillaren mit selbständigen Wandungen versehen sind, die resistenter als das Plasma der Leberzellen sind und wenn auch nicht absolut, so doch in bedeutendem Grade unabhängig von denselben sind", was Abramow in seiner späteren Arbeit als richtig bestätigt.

Das Vorhandensein selbständiger Wandungen ist deswegen theoretisch von Wichtigkeit, weil es entweder zu Zerreißungen dieser Wandungen kommen soll, wodurch die Galle in die Lymphräume gelangt, wie es Eppinger, Jagiĉ, Abramow und Samoilowicz beobachtet haben oder aber in etwas anderer Weise, nämlich durch das Auseinanderdrängen der Leberzellen und die nachfolgende passive Eröffnung der Gallenkapillaren, wie das Gerhard, Tischner, Joannowics beobachtet haben. Ob die Gallenkapillaren ihre eigenen Wandungen besitzen, ist schwer zu entscheiden. Alles aber scheint dafür zu sprechen, daß es sich um cuticuläre Säume handelt die in Veränderungen des anliegenden Protoplasmas der Leberzelle zu suchen sind. Jedenfalls wäre in diesem Sinne die Tatsache zu deuten, daß Protoplasma um die Vacuolen der Leberzellen die gleich sich färbenden Säume zeigt wie die Gallenkapillaren und ferner ist es doch immerhin auffallend, daß, wenn die Gallenkapillaren wirklich selbständige Wandungen hätten, müßte man dieselben bei den histologischen Untersuchungen wenigstens hie und da völlig isoliert, d. h. auch losgelöst von dem Zellprotoplasma sehen, ein Befund, den weder ich noch andere Autoren jemals beobachten konnten. Auch Tischner, welcher an Hunden den Ductus choledochus unterbunden hat, spricht sich ganz energisch gegen die Eppingersche Anschauung aus, er hat öfters „mehr oder weniger starke Erweiterung der Gallenkapillaren gesehen, aber nichts, was für ein Platzen sprach".

Toxischer Icterus.

I. Der durch Haemolytica hervorgerufene Icterus.

Weiter untersuchte ich die Veränderungen der Leber beim haemolytischen Icterus, den man erzeugen kann durch Vergiftung der Tiere mit verschiedenen Giften. (Arsenwasserstoff-Naunyn und Minkowski, Kali chloricum — Rieß, Toluylendiamin-Stadelmann, Afanassiew). Ich habe die Hunde mit Toluylendiamin vergiftet, und zwar bekam der eine Hund nur eine einzige Dosis (1 g), der andere im Verlaufe von wenigen Tagen 2 Injektionen (2 g). Durch diese verschiedenen Dosen des Giftes habe ich einen leichteren und einen schwereren haemolytischen Icterus bekommen.

Die betreffenden Protokolle lauten:

Hund Nr. 5. 6. I. 1910. Hund von 33 Pfund Gewicht. Um 12 Uhr nachmittags Injektion von 1 g Toluylendiamin in die Bauchhöhle. 7. I. Um 9 Uhr früh noch keine Spuren von Icterus, um 12 mittags die Skleren leicht gelblich verfärbt. 8. I. An Skleren, Unterhaut, Schleimhaut (im Munde) sieht man hellgelbe Färbung. Gewicht 31 Pfund. Das Tier wurde getötet.

Obduktion: Das Fett, die Fascien, Sehnen usw. sind überall deutlich gelb. Milz stark vergrößert, hart. Pankreas vergrößert, die Lymphdrüsen des Mesenteriums vergrößert, gelblich, wie die Gedärme. Herz sehr groß. Die Leber ist tief ziegelrot, hyperämisch, an manchen Stellen mit gelblicher Nuance, Zeichnung der Acinus nicht deutlich, das Parenchym brüchig. Die Gallenblase ganz weich, wie leer, zusammengefallen.

Hund Nr. 6. 21. II. 1910. Hund von 25 Pfd. Gewicht. Injektion von 1 g Toluylendiamin in die Bauchhöhle. 24. II. Ein immer noch leichter Icterus. Neue Injektion von 1 g Toluylendiamin. 28. II. Gewicht 23 Pfund. An dem ganzen Körper sieht man einen starken Icterus — an den Skleren, an den Ohren, auf der Haut usw. deutlich tiefe gelbe Färbung. — Frißt sehr wenig, depressiv, fast unbeweglich. 2. III. In der Nacht ist der Hund gestorben. Sehr heruntergekommen. Gewicht 21 Pfd.

Sektion: Fascien, Sehnen, Zwerchfellsehnen, Gedärme usw. intensiv gelb gefärbt. In der Leber auf der dorsalen Seite sind große, dunkelbraun gefärbte Stellen aufgefunden, auch an der ventralen Seite sind mehr im Zentrum der Lappen große rundlich ovale oder ohne bestimmte Form bräunlich gefärbte Stellen zu sehen. Sonst ist die Leber grünlichgelb gefärbt, Gallenblase groß und gefüllt, aber weich; nach dem Einschnitt in die Blase fließt die Galle in vielen einzelnen Flocken aus. Das Leberparenchym ist brüchig, an der Oberfläche an vielen Stellen wie zerrissen.

Bei der leichteren Vergiftung kann man pathologische Veränderungen nicht in allen Teilen der Leber gleich deutlich beobachten.

An manchen mit van Gieson gefärbten Präparaten sieht man sich fein differenzierende Lymphräume, welche sich als mehr oder weniger breite gräulich gefärbte Spalten zwischen den Blutkapillaren und Leberzellen

befinden. Das Leberparenchym selbst zeigt im allgemeinen keine gröbere pathologische Veränderung. Die Leberzellbalken sind normal breit, in den Leberzellen jedoch beobachtet man deutlich dunkle, braune Pigmentklumpen, die in ihrer Größe gewöhnlich etwas kleiner als Zellkerne sind, nicht selten aber zu größeren Massen zusammenfließen können; sie besitzen keine körnige Struktur, die mit Immers. zu konstatieren wäre. Die Leberzellen selbst sind nicht nur kleiner, sondern scheinen im Gegenteil, an manchen Stellen, sogar voluminöser zu sein; im Plasma färbt sich das Endoplasma oft viel dunkler als das Ektoplasma, auch sind feine Granulationen im Innern der Zelle zu beobachten; in anderen Zellen sieht man genau die wabige Struktur. Die Kerne dagegen scheinen weniger beeinflußt zu sein; man findet zum größeren Teile nur die normalen, großen, nucleolushaltigen Kerne, während die dunklen, die beim mechanischen Icterus schon im ersten Stadium unsere Aufmerksamkeit in Anspruch genommen haben, hier nicht so zahlreich hervortreten. Die Blutkapillaren sind außerordentlich erweitert. An den Präparaten, die nach der Eppingerschen Methode gemacht sind, differenzieren sich die Lymphräume weniger prägnant wie nach van Gieson; dagegen sieht man in den Präparaten nach dieser Methode viele Einzelheiten, die sonst nicht deutlich zu sehen sind. Die Blutkapillaren sind mit feinen Körnern gefüllt, welche auf die zerstörten Erythrocyten zurückzuführen sind. Auch im Zellplasma findet man dieselben Körner massenhaft und zwar hauptsächlich um die Vacuolen, welche sich zahlreich in den Leberzellen befinden. Sie bilden netzförmige Figuren, die einem imprägnierten Kanälchensystem ähnlich sind; aber einen Zusammenhang mit größeren intercellulären Kapillaren kann man nicht nachweisen. Sehr bemerkenswert ist die große Anzahl der Vacuolen in jeder Zelle, welche vermutlich eine durch Funktionsveränderung verursachte Anomalie darstellen. Zuweilen sieht man in den Vacuolen wie im Plasma selbst zahlreiche feine Nadeln, wahrscheinlich von Haemoglobin herstammend.

Ähnliche Bilder hat Browicz durch künstliche Haemoglobininjektionen erzeugen können.

Was die Gallenkapillaren betrifft, so sind sie bei Färbung nach der Eppingerschen Methode etwas erweitert und man sieht manchmal an den Kreuzungsstellen der trabekulären Kapillaren Galleneinschlüsse, die die dreieckige Form zeigen und die mit den Thromben Eppingers identisch sind. Diese Thromben habe ich aber auch beim mechanischen Icterus deutlich beobachtet, sodaß ich sie nicht als etwas Charakteristisches für den haemolytischen Icterus ansehen kann, wie es Eppinger will. Bei Anwendung der Golgischen Methode bekommt man ein ganzes feines Netz von Gallenkapillaren, welche sich bei starker Vergrößerung als erweitert zu erkennen geben. Die Erweiterung entspricht etwa dem von mir beschriebenen ersten Stadium des mechanischen Icterus, bleibt aber hinter der Erweiterung der vorgeschrittenen Stadien des letzteren weit zurück. Die Golgische Methode erwies sich für die Darstellung des zu-

sammenhängenden Gallenkapillarennetzes auf große Strecken hin der Eppingerschen Methode überlegen, während die letztere uns die Einheiten der Gallenkapillaren besser zur Darstellung bringt.

In schweren Fällen von Toluylendiaminvergiftung finden wir sehr ausgiebige Veränderungen des Leberparenchyms.

An manchen Stellen fällt die Dissoziation der Leberzellenbalken in die Augen. Die Balken zeigen nicht mehr den normalen Zusammenhang ihrer Zellen, sondern die Zellen sind gelockert, fast jede für sich liegend, von deutlichen dunklen Grenzen umgeben. Die Zellen scheinen im allgemeinen vergrößert zu sein und enthalten viele kleinere und größere Vacuolen; man sieht aber in ihnen keine (Haemoglobin?-) Körner mehr; die Kerne haben unregelmäßig gezackte Konturen und färben sich dunkler; nebenbei sind noch normale Kerne zu finden. Die am meisten veränderten Zellen befinden sich gewöhnlich an den Dissoziationsstellen, man sieht noch zahlreiche Bezirke, die nicht so starke pathologische Veränderungen erlitten haben. Die Blutkapillaren sind an gewissen Stellen mäßig, an anderen sehr stark erweitert. Man findet in ihnen zahlreiche Kerne, die wahrscheinlich den Leukocyten angehören. Auch sieht man in ihnen sehr zahlreiche große Klumpen, die manchmal ungefähr so groß, wie eine Zelle sind, manchmal aber aus vielen zelligen Elementen entstanden zu sein scheinen; kommt noch Gallenpigment oder Galle hinzu, so entstehen für den Icterus bei Toluylendiaminvergiftung charakteristische Gebilde, die ich niemals beim mechanischen Icterus beobachten konnte. Sie sind zahlreich, in fast jeder Blutkapillare zu finden, und entsprechen den von Naunyn und Minkowski so ausführlich und genau bei dem Arsenwasserstoff-Icterus beschriebenen „blutkörperchenhaltigen Zellen."

Die Gallenkapillaren zeigen ein unregelmäßiges Verhalten; an gewissen Stellen sind sie fast normal, an anderen etwas erweitert. Doch sind vereinzelt auch bedeutende Erweiterungen zu beobachten in Form von Ausbuchtung an einer circumscripten Stelle der Gallenkapillare („Thromben" Eppingers). Sie liegen in den trabekulären Gallenkapillaren und gelangen nicht an die Peripherie der Zellen, bis an die Lymphräume. Von Zerreißungen der Wandungen sieht man nichts. Während man beim mechanischen Icterus in den späteren Stadien an den hochgradig gestauten Stellen keine Wandung mehr sieht, ist das beim Toluylendiaminicterus anders: durch veränderte Beschaffenheit der Galle färbt sich die Galle auch anders und bildet nicht so solide Stränge, sondern zerklüftet sich in Stücke und hebt sich von den Rändern des Kanälchens etwas ab, (was noch besser bei Phosphorvergiftung zu sehen ist), sodaß man die doppelten Konturen an den Gallenkapillaren sieht.

Was die degenerativen Veränderungen des Leberparenchyms anbetrifft, so kann man hier von Nekrosen oder Detritusmassen, die ja beim mechanischen Icterus so zahlreich und ausgedehnt waren,

nichts beobachten; immerhin sind an vielen Stellen die Leberzellen etwas atrophisch, verlaufen in engeren Balken, sind an Vacuolen sehr reich; an anderen sind sie im Gegenteil vergrößert, färben sich schwach mit Haematoxylin, sodaß sie sich schlecht von den Blutkapillaren differenzieren. Die Grenzen zwischen benachbarten Zellen sind dunkel und deutlich gefärbt, die Kerne fast schwarz, unregelmäßig. In diesem so verändertem Parenchym sieht man keine Gallenkapillaren, vielmehr zeigt jede Zelle einen sich dunkel färbenden Rand, cuticulären Saum. Die Blutkapillaren sind hier stellenweise enorm erweitert, schmutzig gefärbt, besitzen viele kernige Elemente und zahlreiche, oben beschriebene kernhaltige Gebilde.

Was unsere Aufmerksamkeit weiter erweckt, sind die Kupfferschen Zellen, d. h. die Endothelzellen (Sternzellen) der Blutkapillaren in der Leber. Beim mechanischen Icterus zeigen sie niemals Abweichungen von normalen Verhältnissen; hier aber sind sie auffallend vergrößert und mit gröberen Körnern angefüllt; es ist interessant, daß man hier weder in den Blutkapillaren noch in den Leberzellen (Haemoglobin?-) Körner findet, die sich ja so massenhaft in dem ersten Stadium abgelagert hatten. Möglicherweise dienen diese Kupfferschen Sternzellen als Aufspeicherungsstätte für das gelöste Haemoglobin und beschränken die zu reichlich und für die Funktion der Leberzellen auch schädliche Zufuhr des Haemoglobins. Diesen Kupfferschen Zellen wurde in letzter Zeit spezielle Aufmerksamkeit gewidmet und in der ausführlichen Arbeit von Schilling (35) finden wir folgende uns interessierenden Bemerkungen:

„Ein regelmäßiger Transport körnigen Pigmentes aber findet aus den Sternzellen in die Leberzellen nicht statt. Eher läßt sich das Umgekehrte beobachten. Vielleicht ist das Gallenpigment, das bei ikterischer Leber oft zu sehen ist (Stadelmann) auf einen derartigen Rücktransport zurückzuführen". „Geringe Strukturschädigung muß schon die Gallengänge bis dicht an die Sternzellen heranführen, die dann bei Überfüllung einen Teil ihres Inhaltes an sie abgeben mögen". „Die einzige Erklärung dieser für Fett, Pigment und Phagocytose gleichmäßig festgestellten Unabhängigkeit der Sternzellen von den Leberzellen selbst bietet ihre Auffassung als in den Plasmastrom eingeschaltetes Schutzorgan der Leber".

Ähnlicher Ansicht ist neuerdings auch Nathan („La cellule de Kupffer", zitiert nach Schilling) und Szymonowicz (Lehrbuch der Histologie, 1909). Es ist noch nicht mit ganzer Bestimmtheit nachgewiesen, daß die Kupfferschen Zellen mit den Leberzellen im direkten Zusammenhange stehen, doch spricht viel dafür, besonders wenn man die langen, nach mehreren Seiten ziehenden Fortsätze

(davon auch der Name „Sternzellen“) bei Toluylendiaminvergiftung sieht. Holmgren (15) wie Browicz stellen die beiden Zellarten in gewisse innige Beziehungen zu einander. Die Veränderungen, wie die deutliche Vermehrung der Kupfferschen Zellen scheinen von Leberparenchymveränderungen abhängig zu sein. Dafür, daß die vom Blute ausgehenden Schädigungen die Kupfferschen Zellen nicht direkt treffen, spricht schon der Umstand, daß sie im ersten akuten Stadium noch ziemlich normal, wenn auch vergrößert sind; die deutlichen Veränderungen kommen erst später.

II. Icterus bei Phosphorvergiftung.

Es war von Interesse das histologische Verhalten der Leber bei Phosphorvergiftung, bei der es auch zu einem erheblichen Icterus kommt, zu studieren.

Nach der Untersuchung von verschiedenen Autoren: Lewin (22), Mannkopff und Meyer (24, 25), Kohts (20). Wegner (44), Aufrecht (4), Krönig (21), Ziegler und Obolonsky (47), kommt es zu sehr starken Veränderungen des Leberparenchyms, wobei der Icterus nach der einen Meinung (Lewin) durch Kompression der kleinen Gallenwege durch Fettleber, nach den anderen (Mannkopff und Meyer) durch interstitielle und interlobuläre Bindegewebswucherungen, nach der dritten (Kohts, Leyden und Munk) durch die eintretende ausgebildete Darmaffektion mit einer Behinderung des Gallenabflusses in das Duodenum entstehe.

In letzter Zeit hat sich eingehend Tischner (41) mit der Frage der akuten wie auch chronischen Phosphorvergiftung beschäftigt; er hat so ausführliche Beobachtungen (an Kaninchen) gemacht, daß hier die wichtigsten Resultate angeführt werden mögen. Die eigentliche Ursache aller anatomischen Veränderungen sieht Tischner in einer durch die Einwirkung auf das Gefäßnervensystem veränderten Beziehung des Blutes zu dem Lebergewebe. Was die genauere anatomische Veränderung des Leberparenchyms anbetrifft, so findet man, nach Tischner, im akuten Stadium beim Tiere, das nach 9 Tagen in Agone getötet wurde und im ganzen 8 mg Phosphor in 4 Dosen bekommen hatte, folgendes:

„An den in den Kapillaren vermehrten Leukocyten fällt auf, daß viele zerfallene Kerne haben, andere zu Riesenzellen in den Kapillaren verschmolzen sind. Die Kerne der Leukocyten sind dicht. Auch in Leberzellen sind Leukocyten zahlreich und stets stark zerfallen, Klumpen von Protoplasma von der ungefähren Größe von Leukocyten sind ihre letzten Reste. Die Leberzellen haben immer vergrößerte und lichte Kerne

ohne Chromatinnetz bis zur Auflösung des Chromatins in Häufchen und in zerstreut im Protoplasma liegenden Körnchen. Die Granula liegen in den dichteren Zellen gleichmäßig eng, Zwischenstufen von abnorm lockerer Lage führen über zu den vacuolisierten Zellen, deren Granula auf die Zwischenräume zwischen den Vacuolen beschränkt sind. Das Bindegewebe ist zum Teil aufgelockert. Das Fett ist im Vergleich zum Probelaparotomiestück vermehrt, namentlich in den Leberzellen, die sämtlich Fett enthalten".

Dieser Tischnersche Versuch entspricht dem Alter der Vergiftung nach einem unserer Versuche, den ich mir hier anzuführen erlaube.

Hund Nr. 8. 2. VI. 1910. Ein kleiner Hund. Injektion von 2 ccm 1 proz. Phosphoröl. Am Abend desselben Tages mehrmals nacheinander Erbrechen. 3. VI. Der Hund ist apathisch, bewegungslos. Ißt sehr wenig, trinkt viel. 4. VI. Status idem. 6. VI. Das Tier ist wieder munter, frißt alles, scheinbar normal. 8. VI. Status idem, trinkt sehr viel. 10. VI. Einspritzung von 1,5 ccm 1 proz. Phosphoröl. Starkes Erbrechen. 11. VI. Erbrechen; das Tier ist sehr abgemagert, ruhig, ganz apathisch. Im Urin Gallenfarbstoff. 13. VI. Stat. id. Die Skleren und die Haut gelb. Im Urin Gallenfarbstoffe +. 14. VI. Der Hund wurde mit Äther getötet. Ungemein abgemagert, da er — obwohl der Appetit gut war — alles erbrochen hat. Das Tier bellte in letzter Zeit viel.

Obduktionsbefunde. Haut, Unterhaut, Fascien, Peritoneum intensiv gelb gefärbt, an vielen Stellen zahlreiche Haemorrhagien. Nach Eröffnung der Bauchhöhle: Milz groß, hart, dunkel violett. Die Leber braun-grünlich-gelb, Gallenblase vergrößert, deutlich schmutzig graue Farbe, Eingeweide hellgelb, Diaphragma wie auch Muskeln mit fettigen Bündeln durchsetzt. Der Magen groß, hart. Die Nieren sehr groß, prall, fettig degeneriert. Blase vollgefüllt. Der Urin gelblich rot, dick, trüb. — Aus der Bauchhöhle herausgenommen und mit Wasser abgespült ist die Leber gelblich, es tritt gelber Farbstoff aus, auf der Oberfläche sieht man wie nekrotische Bezirke. Die Gallenblase ist groß und ziemlich prall mit ganz dicker, breiiger, schwarzer Galle gefüllt, die sich nur schwer herauspressen läßt.

Mikroskopischer Befund nach Färbung mit Sudan III: In der Leber stellenweise fettige Degeneration, in den Nieren fettige Degeneration. —

Da unsere Befunde in bezug auf das Leberparenchym im großen und ganzen mit der oben angeführten von Tischner gegebenen Beschreibung übereinstimmen, so können wir hier die Beschreibung übergehen, um die Wiederholung zu vermeiden; es sei nur bemerkt, daß an meinen Präparaten, wo die Bindegewebshyperplasie, besonders an den allmählich degenerierenden Stellen begonnen hat, die Kerne sich immer dunkel färbten. Hier soll nur auf zwei für uns wichtige Punkte hingewiesen werden, namentlich auf das Verhalten der Gallenkapillaren und der Kupfferschen Zellen. —

Eppinger hat mit Hilfe seiner Färbungsmethode speziell das Verhalten der Gallenkapillaren bei Phosphorintoxikation am rein klinischen Material untersucht; experimentelle Phosphorvergiftungen um das frühere Stadium des auftretenden Icterus zu untersuchen, hat er nicht vorgenommen. Eppinger hat an einzelnen Stellen bei Lebern der an Phosphorvergiftung gestorbenen Menschen gesehen, daß die Gallenkapillaren enorm erweitert waren. „Boten schon", sagt er: „ampullenartig angeschwollenen Ausläufer der Gallenkapillaren Anhaltspunkte dafür, daß man auch hier mit mechanischer Gallenstauung in Leberacinus zu tun haben müsse, so waren Befunde von eingerissenen Gallenkapillaren und Absprengung von Leberzellen unter Eröffnung des Gallensystems gegen die Lymphbahnen zu um so beweisender. Außerdem konnte ich mit meiner Methode in den Gallenkapillaren schwer gefärbte Klumpen nachweisen". Diese Gebilde finden sich, nach Eppinger, am häufigsten im Zentrum eines Acinus und vor allem an Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge; wichtig ist, daß, „hinter einem solchen Thrombus neben den Erweiterungen der Gallenkapillaren sich auch Einrisse derselben zeigten, sodaß man denken mußte, die thrombenähnlichen Massen als Hindernisse für den gehörigen Gallenabfluß aufzufassen".

Kurz, in diesen Thromben sieht Eppinger die eigentliche Ursache für das Zustandekommen des Icterus bei Phosphorvergiftung. An der Hundeleber auf den Präparaten, die mit der Eppingerschen Methode behandelt wurden, kann man Erweiterung der Gallenkapillaren, die manchmal tatsächlich sehr groß ist, genau verfolgen. Die Erweiterung der Gallenkapillaren ist ziemlich gleichmäßig. Man sieht ganze Maschen von Gallenkapillaren, als ob sie injiziert wären, daneben an manchen Stellen, besonders an den Kreuzungsstellen der trabekulären Gänge sind auch Thromben zu finden. Aber auch an diesen maximal erweiterten Stellen der Gallenkapillaren sieht man noch die Wandungen und ich habe auch hier keine Einrisse sehen können. Daß solche Einrisse in späteren Stadien infolge von ausgedehnten Degenerationen und Nekrosen der Leberzellen zustande kommen, wie es Eppinger gesehen hat, ist ohne weiteres verständlich.

Was die Kupfferschen Zellen betrifft, so gibt Tischner für das chronische Stadium der Phosphorvergiftung als charakteristisches Merkmal an: „die Kupfferschen Sternzellen sind vergrößert und springen stark in die weiten Kapillaren vor". Aber auch für das akute Stadium gibt er in einem Protokoll bei einem Tiere an: „die Sternzellen sind groß und springen stark vor" — er fügt aus dem entsprechenden Falle eine Abbildung zu, aber merkwürdigerweise finde ich in vielen Blutkapillaren, die da dargestellt sind, keine einzige Sternzelle. Sie sind aber in meinen Präparaten besonders an solchen Stellen, an welchen

das Parenchym allmählich degeneriert, sehr zahlreich, groß, fettig degeneriert (stark lichtbrechend). Das in ihnen enthaltene Fett ist entweder in feinen Tropfen zerstreut oder aber in einer großen Vakuole enthalten. Sehr oft sieht man in der Nähe von Sternzellen große Klumpen, die anscheinend aus Fett oder möglicherweise aus fettig degenerierten Zerfallsprodukten der roten und weißen Blutkörperchen bestehen; die Gallenbeimischungen sieht man in ihnen selten.

Schlußwort.

Fasse ich meine oben geschilderten Befunde zusammen, so ergibt sich, daß ich nur bei den vorgeschrittenen Stadien des mechanischen Icterus, bei enormer Erweiterung der Gallenkapillaren Stellen gefunden habe, an denen man von einer Eröffnung der Gallenkapillaren sprechen kann. Kommunikationen der intercellulären Gallenkapillaren mit den Lymphräumen im Sinne Eppingers habe ich jedoch in keinem meiner Präparate finden können. Es könnte das vielleicht damit erklärt werden, daß die Eppingersche Methode sich für die Hundeleber nicht eignet, wie Eppinger ja selbst sagt. Er meint, daß seine Methode insbesondere für menschliche Lebern geeignet ist und bei Untersuchungen an tierischem Material, speziell an Lebern von Hunden, oft in Stich läßt. Dem gegenüber kann ich jedoch anführen, daß in meinen Präparaten sich die Gallenkapillarwandungen nach der Eppingerschen Methode ganz gut darstellen ließen und nur in den vorgeschrittenen Stadien des mechanischen Icterus an extrem erweiterten Stellen zu fehlen scheinen. Diesen Befunden steht gegenüber, das Verhalten der Gallenkapillarwandungen beim haemolytischen Icterus und Icterus bei Phosphorvergiftung sowie im frühesten Stadium des mechanischen Icterus. Hier sind die Gallenkapillarwandungen in ununterbrochener Kontinuität erhalten und man sieht nirgends Stellen, an denen von einem Wanddefekte oder nur passiver Eröffnung in die Lymphräume die Rede sein könnte. Ausgenommen davon sind nur bei der von mir erzeugten schweren Toluylendiaminvergiftung die Stellen mit starker Dissoziation des Zellverbandes, wo von eigentlichen Gallenkapillaren nichts mehr zu sehen ist.

Im Gegensatz zu diesen verhältnismäßig geringen Veränderungen der Gallenkapillaren mit mäßigen Erweiterungen im allerersten Stadium des mechanischen Icterus wie auch im leichtem Falle von Toluylendiaminvergiftung und bei Phosphorvergiftung stehen die deutlichen Veränderungen der Leberzellen. Es erscheint mir besonders bemerkenswert, daß gerade im früheren Stadium des Icterus nach

Unterbindung des Ductus choledochus, wo die Erweiterung der Gallenkapillaren nur gering ist und sich nur auf die trabekulären Gallenkapillaren beschränkt, bereits histologisch eine Schädigung der Leberzellen sich nachweisen läßt. An und für sich erscheint es ja auch gar nicht auffallend, daß durch die Stauung der Galle auf die Leberzellen ein schädigender Einfluß ausgeübt wird und ihre Funktion beeinträchtigt.

Erreicht diese Schädigung der Leberzellen einen höheren Grad, kommt es zu einer Verkleinerung oder gar einem Zerfalle der Zellen, so weichen die Leberzellen auseinander, und es kann dadurch die Kontinuität der Gallenkapillarwandungen zerstört werden. Denn die Wandung der Gallenkapillaren besteht ja nicht aus selbständigen Elementen, sondern nur aus den cuticularsäumen der angrenzenden Leberzellen. Die sekundär durch den degenerativen Zerfall der Leberzellen herbeigeführte Kontinutätstrennung der Gallenkapillarwandungen aber kann leicht das Bild einer primären Zerreißung dieser Wandungen vortäuschen.

Es erscheint nach diesen Befunden nicht angängig die Entstehung sämtlicher Formen des Icterus, wie es Eppinger will, auf rein mechanische Momente zurückzuführen und es erscheint angesichts des mechanischen Standpunktes, den Eppinger allen Icterusformen gegenüber einnimmt, nicht überflüssig darauf hinzuweisen, daß es Eppinger selbst auch nicht gelungen ist bei allen Icterusformen (z. B. dem cyanotischen Icterus u. Ict. neonatorum) die von ihm gesuchten Stauungen mit den Einrissen der Gallenkapillarenwandungen zu finden. In all diesen Fällen, in denen sich Anhaltspunkte für die mechanische Erklärung der Entstehung des Icterus nicht finden lassen, wie bei meinen Untersuchungen, müssen andere Momente verantwortlich gemacht werden, Momente, die eben in der Störung der Funktion der Leberzelle selbst zu suchen sind. Die frühzeitigen Veränderungen, die an den Leberzellen nachweisbar sind, geben für eine derartige Auffassung genügende Anhaltspunkte. Für die Art dieser Funktionsstörungen der Leberzellen hat Minkowski wohl zuerst in seiner Lehre von der „Parapedesis“ eine Erklärung gegeben. Er stellt sich vor, wie eingangs schon erwähnt wurde, daß infolge von Funktionsstörungen der Leberzelle ein Übertritt der Gallenbestandteile in das Blut zustande komme. In einer kritischen Besprechung der Eppingerschen Untersuchungen führt Minkowski eine Reihe von Gründen an, die für eine primäre Funktionsstörung der Leberzellen sprechen und sich für die Annahme einer Parapedesis verwerten lassen. Schon die Entstehung der „Gallenthromben“,

welche Eppinger als die Ursache des Icterus bei Intoxikationen und Zirkulationsstörungen ansieht, soll nach Minkowski dafür sprechen, „daß bereits abnorme Sekretionsvorgänge in den Leberzellen stattgefunden hatten, die eben zur Entstehung dieser Thromben führten". Auch weiß man, nach ihm, aus Beobachtungen am Menschen und aus experimentellen Untersuchungen, daß in den Fällen von infektiösem Icterus, wo die Erweiterungen der Gallenkapillaren gänzlich fehlen kann, „die Lebersekretion sich abnorm gestalten kann, daß namentlich auch die Galle eiweißhaltig werden kann. In diesen Fällen wird man daher auch nach wie vor mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf eine Störung der sekretorischen Funktion der Leberzellen als Ursache für die Anhäufung des Gallenfarbstoffes im Organismus zurückgreifen dürfen".

Mit diesen Anschauungen stehen meine Resultate, nach denen die Schädigung der Leberzellen für das frühere Stadium des mechanischen Icterus, wie auch für den toxischen Icterus deutlich hervortreten, während die Erweiterungen der Gallenkapillaren nur eine mäßige ist, in gutem Einklange. Natürlich kommt das mechanische Moment in den vorgeschrittenen Stadien bei allen drei von mir untersuchten Arten von Icterus zur Geltung, wobei wir die mechanische Hemmung des Gallenabflusses durch die Thromben, wie Minkowski bemerkt: „nur als begünstigendes Moment für den in der Hauptsache durch die Funktionsstörung der Leberzellen bedingten Übertritt der Gallenbestandteile in das Blut oder Lymphe ansehen dürfen".

Eppinger hat sich besonders gegen die Lehre von der Parapedesis wenden zu müssen geglaubt, weil sie annehme, daß „die Leberzelle gar keinen Gallenfarbstoff in der Richtung der Gallenkapillaren entsenden soll, sondern wegen Störung der Zelle zurück gegen das Blut gelangen läßt". Ein solches vollkommenes Aufhören der Sekretion der Galle nach den Gallenkapillaren hin ist aber nach der ursprünglichen Lehre von der Parapedesis niemals angenommen worden, konnte auch gar nicht angenommen werden, da ja doch die weitere Sekretion von Galle nach den Gallenkapillaren in den seinerzeit zuerst in Betracht gezogenen Formen von Icterus (dem haemolytischen und infektiösen) offensichtlich war. Es ist vielmehr immer nur die Rede davon gewesen, daß bei der Entstehung des Icterus durch Parapedesis die von der Leberzelle bereitete Galle nicht nur in die Gallenkapillaren, sondern auch in die Blut- ev. Lymphbahnen gelange.

Wie aus meinen Untersuchungen ersichtlich ist, ist also keines-

wegs dis Entstehung des Icterus in allen Fällen auf mechanische Momente allein zurückzuführen, sondern es besteht nach wie vor die durchaus begründete Vorstellung, daß es außer einem Icterus per stasin noch einen Icterus per parapedesin gibt.

Natürlich können solche feine funktionelle Vorgänge kaum allein auf rein histologischem Wege mit Sicherheit nachgewiesen werden, jedenfalls lassen sich die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen in dieser Richtung nur mit großer Vorsicht verwerten.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Geheimrat Prof. Dr. O. Minkowski und Herrn Prof. Dr. E. Allard für die Anregung, wie für die mannigfaltigen Ratschläge meinen besten Dank auszusprechen.

Breslau, Juli 1910.

Literaturverzeichnis.

1. Abramow: Virch. Arch. Bd. 176 u. Bd. 181.
2. Albramow u. Samoilowicz: Virch. Arch. 177. 1904.
3. Afanassiew: Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 6, 1883.
4. Aufrecht: Arch. f. klin. Mediz. Bd. 23. 1879.
5. Askanazy: Zeitschr. f. klin. Mediz. 1907. Bd. XIV.
6. Browicz: a) Bull. intern. de l'Acad. d. Sc. Cracovie, Janvier 1900.
   b) Ibid. Mai 1900.
   c) Ibid. Nov. 1900.
   d) Virch. Arch. Bd. 168. 1902.
   e) Anat. Anz. Bd. XXII. 1902.
   f) Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgeschichte Bd. IX. 1902.
   g) Bull. int. de l'Acad. d. Sc. Cracovie, Febr. 1902.
   h) Ibid. Mars 1905.
   i) Ibid. Avril 1906.
   k) Wiener klin. Wochenschr. 1900.
7. Castaigne: Bull. et Mém. de la Soc. méd. d. hôp. Paris 1907 (S. 1211).
8. Chauffard: Sem. Méd. 1907 (S. 25—29).
   Sem. Méd. 1908 (S. 49).
9. Eppinger, H.: a) Zieglers Beiträge Bd. 31.
   b) „ „ Bd. 33.
   c) Ergebnisse der inneren Mediz. u. Kinderheilkunde Bd. I 1908.
   d) Wiener Klin. Wochenschr. 1908 Nr. 14.
10. Foa u. Salvioti: Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften 1878, Nr. 33.
11. Gerhardt: Arch. f. experim. Pathol. Bd. 30.
12. Gerhardt: Kongreßverh. f. innere Mediz. 1898.
13. Groß: Mediz. Klinik VI. Jahrg. Nr. 18. 1910.
14. Hayem: Sem. Méd. 1908 (S. 57).

15. Holmgren: a) Anatom. Anzeiger Bd. XX. 1902.
b) „ „ Bd. XXI. 1902.
c) „ „ Bd. XXII. 1903.
d) „ „ Bd. XXII. 1903.
e) „ „ Bd. XXII. 1903.
f) „ „ Bd. XXII. 1903.
g) „ „ Bd. XXIII. 1903.
16. Jaksch: Vergiftungen. 1897.
17. Jagiĉ: Zieglers Beiträge Bd. 33. 1902.
18. Joannowics: Zeitschr. f. Heilkunde. 1904. H. I.
19. Knöpfelmacher: a) Wiener med. Wochenschr. 1907.
b) Ergebn. d. inn. Mediz. u. Kinderheilk. Bd. V. 1910.
20. Koths: Deutsch. Arch. f. klin. Mediz. Bd. V. 1869.
21. Krönig: Virch. Arch. Bd. CX.
22. Lewin, Virch. Arch. Bd. XXI.
23. Liebermeister: Deutsche mediz. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
24. Mannkopff: Wien. med. Wochenschr. 1863.
25. Meyer, L.: Virch. Arch. Bd. 33.
26. Meyer et Speroni: Münch. med. Wochenschr. 1906.
27. Minkowski: a) Diskussion über Lebercirrhose. Verh. d. XI. Kongr. für innere Medizin in Leipzig. 1892.
b) Erg. der allg. Pathologie. Lubarsch—Ostertag 1897.
c) Verh. d. Kongr. f. innere Mediz. 1900.
d) Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 55. 1904.
e) Icterus u. Leberinsuffizienz. Deutsche Klinik V. Bd. 1905.
28. Naunyn und Minkowski: Arch. f. experim. Path. 21 S.
29. Nauwerck, Münch. med. Wochenschr. 1897. II.
30. Pick: Wien. klin. Wochenschr. 1904. Nr. 26/29.
31. Pick: Wien. klin. Wochenschr. 1893. Nr. 16.
32. Popoff: Virch. Arch. 81.
33. Rieß: Berl. klin. Wochenschr. 1882. Nr. 52.
34. Ryska: Prag. Mediz. Wochenschr. 1902.
35. Schilling: Virch. Arch. Bd. 196, 1909.
36. Stadelmann: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 14, S. 231 u. Bd. 15, S. 336.
37. Stadelmann: Icterus und seine verschiedenen Formen. 1891.
38. Stadelmann: Kongr. f. innere Mediz. 1892
39. Steinhaus: Arch. f. experim. Path. 28, S. 432.
40. Szubinski: Zieglers Beiträge Bd. 26. 1899
41. Tischner: Virch. Arch. Bd. 175, 1904.
42. Tixier: Sem. Méd. 1908 (p. 47).
43. Ziegler: Verh. d. Naturforscher u. Ärzte. 1894
44. Wegner: Virch. Arch. Bd. 55.
45. Widal, Abrami et Brulé: a) Presse méd. 1907.
b) Bull. et Mém. de la Soc. méd. d. hôp. Paris 1907 S. 1127.
46. Winogradow: Virch. Arch. Bd. 190. 1908.
47. Ziegler u. Obolonsky: Zieglers Beiträge Bd. 2.

Curriculum vitae.

Ich, Stefan Adam Sterling, geb. 16. August 1884 als jüngster Sohn des Stanislaus Sterling, Chefs des II. Bureaus der Warschau-Terespoler Eisenbahn, mos. Konf., russ. Staatsangeh., wurde, nach Beendigung des V. klassischen Gymnas. in Warschau, im Jahre 1902 (W.-Sem.) auf der Phys.-Mathem. Fakultät (Naturwissensch. Sektion) der Warschauer Universität immatrikuliert. Hier blieb ich bis zum S.-Sem. 1905. Im Sommer-Semester 1905 wurde ich auf der Universität Zürich immatrikuliert (Mediz. Fak.), wo ich bis W.-Sem. 1908 war; im Sommer-Semester 1908 machte ich in Zoologie u. vergl. Anatomie das philosophische Doktorexamen. Vom W.-Sem. 1908 bis W.-Sem. 1909 wurde ich auf der Universität Wien, vom W.-Sem. 1909 bis W.-Sem. 1910 auf der Kgl. Universität Breslau immatrikuliert.

Allen meinen verehrten Lehrern spreche ich meinen besten Dank aus.